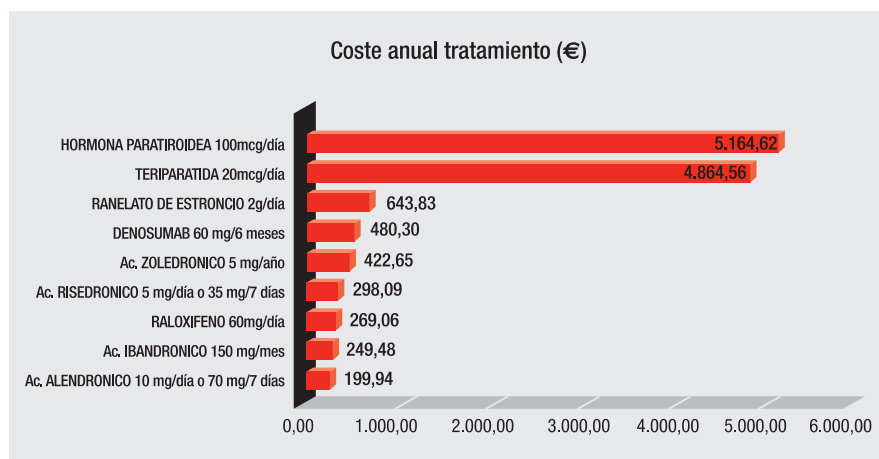
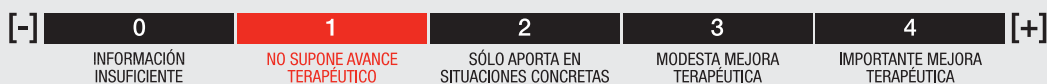


02/2012

Denosumab (▲Prolia®) en el tratamiento de la osteoporosis

Mecanismo novedoso, eficacia cuestionable



No existen datos comparativos sobre eficacia entre denosumab y bifosfonatos



- El denosumab es el primer anticuerpo monoclonal que se une al RANKL impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y de otras células inmunitarias.
- La eficacia de denosumab frente a alendronato sólo se ha medido en medidas subrogadas como aumento de la densidad mineral ósea, que tiene un valor limitado para predecir el riesgo de fracturas.
- La principal incertidumbre en términos de seguridad se establece a largo plazo por su posible efecto sobre el sistema inmunológico.
- Su precio es superior a alendronato y risedronato.

Indicaciones¹

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Es un anticuerpo monoclonal que impide la interacción del RANKL/RANK inhibiendo la formación de los osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea. Biodisponibilidad subcutánea del 78% y semivida de eliminación de 26 días.

Posología y forma de administración¹

Dosis de 60 mg administrada en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en

el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo. La administración la realizará una persona que haya sido formada en técnicas de inyección. Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si su ingesta diaria o la exposición al sol no fueran adecuados.

Eficacia clínica Mujeres postmenopáusicas

El estudio FREEDOM³ comparó denosumab 60 mg / 6 meses sc respecto a placebo, durante 3 años en 7.808 mujeres postmenopáusicas con o sin fractura previa, de entre 60 y 90 años y con puntuaciones T-score basal en columna lumbar o en cadera total de entre -2,5 y -4,0. La probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años estimada fue del 18,60% para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% para fractura de cadera¹, sin embargo, tras los 3 años de seguimiento del

estudio, el grupo placebo experimentó un 1,2% de fracturas de cadera, lo que significa que el riesgo de fractura de cadera se sobrestimó considerablemente. A los tres años de tratamiento denosumab redujo significati-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

vamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas respecto a placebo (2,3% frente a 7,2%; RR = 0,32 [IC 95% 0,26-0,41], NNT = 21). También redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales respecto a placebo (6,5% frente a 8,0%, HR = 0,80 [IC 95% 0,67-0,95], RAR = 1,5%, NNT = 67), así como las fracturas de cadera (0,7% frente a 1,2%; HR 0,60 [IC 95% 0,37-0,97], RAR = 0,5%, NNT = 200) y las fracturas clínicas vertebrales (0,8% frente a 2,6%; HR 0,31 [IC 95% 0,2-0,47], RAR = 1,8%, NNT = 56).

Otros tres estudios valoraron el efecto de denosumab en la DMO y en los marcadores óseos: el ensayo DEFEND⁴ utilizando como comparador placebo y el estudio DECIDE⁵ y el STAND⁶ comparados frente alendronato.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata

En este estudio⁷ se investigó el efecto de denosumab 60mg/6 meses sc frente a placebo durante 3 años en 1.468 pacientes que presentaban un riesgo incrementado de fractura definido como edad \geq 70 años o $<$ 70 años, con puntuaciones T-score de la DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral $<$ -1,0 o antecedentes de fractura osteoporótica. La variable principal fue el cambio porcentual en la DMO respecto al valor basal en columna lumbar a los 2 años, siendo superior para denosumab.

Seguridad

Reacciones adversas¹

Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10): infección del tracto urinario y del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas (principalmente en pacientes que recibían tratamiento contra el cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones cutáneas y dolor en las extremidades. **Poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100):** diverticulitis, celulitis que en ocasiones requirió hospitalización, infección del oído y eccema. **Raras ($<$ 1/10.000):** hipocalcemia. Se han descrito casos de neoplasia y pancreatitis en los estudios publicados aunque no se ha podido confirmar su asociación con el uso de denosumab, ni establecer su relación causal^{8,9}.

Contraindicaciones¹

Hipocalcemia e hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones¹

Los pacientes con denosumab requieren un aporte adecuado de calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia, así como monitorizar los niveles de calcio en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min) o diálisis. Riesgo de infecciones cutáneas (prin-

cipalmente celulitis). Recomendable la realización de una revisión dental antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, si es posible, evitar procedimientos dentales invasivos por el riesgo de osteonecrosis de los maxilares (ONM), principalmente en pacientes con cáncer. La cubierta de la aguja contiene caucho natural que puede causar reacciones alérgicas. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo: no está recomendado su uso. **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. **Insuficiencia renal grave:** monitorizar los niveles de calcio. **Insuficiencia hepática:** no se dispone de datos. **Ancianos:** no se requieren ajustes de dosis. **Niños:** no hay datos.

Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacciones.

Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹

La EMA no ha establecido un plan de riesgos, sin embargo la FDA lo ha establecido para hipocalcemia, infecciones graves, alteraciones cutáneas y osteonecrosis¹⁴.

Lugar en la terapéutica Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas óseas. La DMO desciende de forma natural con el tiempo tras alcanzar el pico de masa ósea en torno a los 30 años de edad. Este descenso es más acuciado en las mujeres tras la menopausia.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis ha demostrado ser eficaz en disminuir la pérdida de masa ósea. Sin embargo, esa mejora en DMO respecto a placebo no se traduce en la mayoría de las ocasiones en una disminución del riesgo de fracturas clínicamente relevante. Las calcitoninas se utilizaron durante muchos años sin que llegasen a demostrar eficacia en la disminución del riesgo de fracturas. La THS ha dejado de utilizarse porque el exceso de riesgo cardiovascular asociado a su empleo no justifica los beneficios óseos. El raloxifeno, ranelato de estroncio, teriparatida y la hormona paratiroidea no han demostrado tener eficacia en la prevención de fracturas de cadera y la eficacia de los bifosfonatos es muy dudosa. La eficacia de todos estos fármacos en fracturas vertebrales se obtiene además fundamentalmente a partir de estudios donde las fracturas se diagnostican por métodos radiológicos morfométricos (determinadas con una precisión diagnóstica dudosa), cuya trascendencia clínica es incierta.

Hoy por hoy, es cuestionable la utilización de fármacos para la reducción de fracturas. El abordaje más adecuado es la prevención de la osteoporosis mediante medidas higiénico-dietéticas y evitar las caídas, especialmente en el caso de los pacientes ancianos.

No existen datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bifosfonatos. Tampoco se ha estudiado su eficacia en mujeres que no hayan respondido a bifosfonatos. En relación a la seguridad de denosumab, además de no poder descartarse reacciones adversas típicas de los bifosfonatos, como ONM o fracturas atípicas, se han descrito casos de neoplasia e infección grave en los estudios publicados. La eficacia y seguridad a largo plazo está aun por determinar.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata

La deprivación androgénica es el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes que presentan cáncer de próstata localmente avanzado¹¹. Este tratamiento puede causar a largo plazo disminución de la DMO, lo que podría aumentar el riesgo de sufrir fractura patológica en estos pacientes.

Los bifosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes y aunque han demostrado su efecto en el incremento de la DMO, no tienen evidencia en la reducción de la incidencia de fracturas, por lo que no se recomienda su uso rutinario¹¹.

Actualmente, ácido risedrónico, ácido zoletrónico y teriparatida tienen aprobada su indicación en el tratamiento de la osteoporosis en hombres con elevado riesgo de fracturas. No existe ningún fármaco aprobado para la indicación concreta del tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata. La FDA no ha aprobado denosumab para esta indicación por falta de evidencia¹⁹.

El denosumab ha demostrado aumentar la DMO. No está clara la traducción de la baja DMO, sin otros factores de riesgo asociados, en términos de fractura. No se ha demostrado el efecto de denosumab en prevención de fracturas o aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes. La relación beneficio/riesgo a largo plazo está por determinar.

Presentaciones

Prolia[®] (Amgen Europe B.V.) 60 mg jeringa precargada 1ml solución inyectable (240,15 €)

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre denosumab disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal